THERAPEUTISCHE UND NEUROENDOKRINOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN MIT LUTEINISIERUNGSHORMON–RELEASING HORMON BEI PATIENTEN MIT SEXUELLER IMPOTENZ

RAINER JORDAN

1979

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Hanns Hippius

THERAPEUTISCHE UND NEUROENDOKRINOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN MIT LUTEINISIERUNGSHORMON-RELEASING HORMON BEI PATIENTEN MIT SEXUELLER IMPOTENZ

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

R A I N E R J O R D A N

aus

Gauting

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. O. Benkert

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 6.12.1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535715_0056

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

1.1. Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse bei Patienten mit sexueller Impotenz (Literaturbefunde)

1.1.1. LH-, FSH- und PRL-Plasma-Konzentration bei Patienten mit sexueller Impotenz

1.1.2. LHRH-Test bei Patienten mit sexueller Impotenz

2. FRAGESTELLUNG

3. PATIENTEN UND METHODEN

3.1. Patientenauswahl

3.2. Behandlungsablauf

3.3. Dosierungsschema

3.4. Erfassen der therapeutischen Wirkung

3.5. Hormonbestimmungen

4. ERGEBNISSE

4.1. Therapeutische Wirkung

4.2. Ergebnisse der neuroendokrinologischen Untersuchungen bei Patienten mit sexueller Impotenz

4.2.1. LH-, FSH- und PRL-Plasma-Konzentration bei Patienten mit sexueller Impotenz

4.2.2. LHRH-Test bei Patienten mit sexueller Impotenz

4.3. Ergebnisse der neuroendokrinologischen Untersuchungen nach 4-wöchiger LHRH- bzw. Placebo-Gabe

4.3.1. LH- und FSH-Plasma-Konzentration nach 4-wöchiger LHRH- bzw. Placebo-Medikation

4.3.2. LHRH-Test nach 4-wöchiger LHRH- bzw. Placebo-Medikation

5. DISKUSSION

6. ZUSAMMENFASSUNG

7. LITERATURVERZEICHNIS

8. ABKÜRZUNGEN

1. EINLEITUNG

Unter dem Begriff "Sexuelle Impotenz" wird ein Syndrom von Störungen der Erektion, des sexuellen Verlangens, der Ejakulation und der Emotionalität verstanden. Eine syndromgenetische Betrachtungsweise dieses Krankheitsbildes hat sich gegenüber der nosologischen Klassifizierung schon deshalb als zweckmäßig erwiesen, weil die Ursachen der Störungen sowohl im psychischen als auch im organischen Bereich liegen können, eine sichere nosologische Zuordnung mithin nur in Ausnahmefällen möglich sein wird (BENKERT, 1977).

Bei der Genese der sexuellen Impotenz spielen psychogene Faktoren in fast allen Fällen eine bedeutende Rolle, doch können diese allein die Ursache dieser Krankheit nicht völlig klären. Die Vermutung, daß zusätzlich andere, "organische" Störungen dem Bild der sexuellen Impotenz zugrundeliegen, liegt daher nahe. Der Nachweis dafür konnte aber bislang weder durch eingehende körperliche Untersuchungen noch durch Hormonbestimmungen erbracht werden. Nur in sehr wenigen Fällen konnte mit diesen Methoden eine organische Ursache aufgedeckt werden, wie beispielsweise beim primären Hypogonadismus, bei äußeren Verletzungen und dermatologisch-andrologischen Er-

krankungen im Genitalbereich, sowie bei Stoffwechselstörungen (Diabetes mellitus, Leber- und Nierenfunktionsstörungen), bei denen neben der Primärstörung auffallend häufig sexuelle Impotenz auftritt. Das Auftreten sexueller Impotenz bei diesen Krankheiten wird als organisch bedingt gedeutet (FÜRBRINGER, 1926; COOPER, 1972).

Eine spezifische medikamentöse Behandlung der sexuellen Impotenz gibt es bisher nicht. Als Ausnahme kann lediglich die Androgensubstitution bei Kastraten und hypogonadalen Patienten sowie eine Luteinisierungshormon-Releasing-Hormon-(LHRH-)Therapie bei Fällen von Hypogonadismus (MORTIMER et al., 1974) gelten.

Der Nutzen einer - bei der Behandlung der Störungen heute beinahe routinemäßig geübten - Verabreichung von Androgenen ist zumindest umstritten. In einer kontrollierten Studie konnte bei 36 Patienten mit sexueller Impotenz keine bessere therapeutische Wirksamkeit eines oral resorbierbaren Testosteronabkömmlings (Testosteronundecanoat) im Vergleich zu Placebo beobachtet werden (BENKERT et al., 1979).

Die Synthese hypothalamischer Releasing-Hormone hat in den letzten Jahren neue Anwendungsbereiche der endokrino-

logischen Diagnostik und Therapie erschlossen. In dieser Untersuchung soll geprüft werden, ob LHRH - ein Dekapeptid mit der Formel Glu - His - Trp - Ser - Tyr - Gly - Leu - Arg - Pro - Gly - NH_2, das von MATSUO et al. (1971) isoliert worden ist - eine therapeutische Wirkung bei Patienten mit sexueller Impotenz hat.

Ausgangspunkt dafür waren Berichte über eine sexuell aktivierende Wirkung von LHRH im Tierversuch:

MOSS und McCANN (1973) konnten bei der weiblichen, östrogensubstituierten Ratte durch LHRH-Injektionen Brunstverhalten induzieren. PFAFF berichtete 1973, daß auch Lordosis-Verhalten nach LHRH gehäuft auftritt. Die Wirkung setzte 2 Stunden nach der Injektion ein und konnte für 6 - 8 Stunden beobachtet werden.

Bei der männlichen Ratte sahen McCANN und MOSS (1975) eine Verkürzung der Intromissions- und Ejakulationslatenz; die Autoren konnten diese Wirkung sowohl bei der intakten als auch bei der kastrierten, testosteronsubstituierten Ratte feststellen. Offenbar hat also die LHRH-Applikation bei Ratten eine Bedeutung für die Aktivierung von sexuellen Verhaltensmustern. Unklar ist z.Z. noch, ob diese Wirkung auf eine hormonelle Stimulierung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse oder auf einen neurotropen Effekt zurückzuführen ist.

MOSS und McCANN vermuten, daß die sexuell aktivierende Wirkung auf einen neurotropen Effekt - ohne Interferenz mit den Gonadotropinen - zurückzuführen ist.

Auch beim Mann konnte eine sexuell aktivierende Wirkung von LHRH beobachtet werden: MORTIMER et al. (1974) konnte bei erwachsenen Patienten mit Hypogonadismus bei hypothalamischen oder hypophysären Störungen eine potenzsteigernde Wirkung nach 7 - 14-tägiger s.c. LHRH-Gabe nachweisen.

Neben dieser Wirkung gibt es noch keine gesicherte therapeutische Indikation für LHRH. In der Klinik wird LHRH derzeit nur noch zur Differenzierung von hypophysären und hypothalamischen Funktionsstörungen eingesetzt (SOLBACH et al., 1973; KELLER et al., 1975).

1.1. Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse bei Patienten mit sexueller Impotenz (Literaturbefunde)

Bislang lag das Schwergewicht endokrinologischer Forschung zur Aufklärung der Ursachen für die sexuelle Impotenz auf der Untersuchung der Zielorgane unter Einschluß der Bestimmung von Steroid-Hormonen, vornehmlich Testosteron. Die Entwicklung radioimmunologischer Bestimmungsmethoden machte es möglich, im Plasma neben Testosteron auch die

Hypophysenvorderlappen (HVL)-Hormone Luteinisierungshormon (LH), Follikelstimulierendes Hormon (FSH) und Prolactin (PRL) zu messen. Außerdem kann mit Hilfe des Luteinisierungshormon-Releasing Hormon-(LHRH-)Tests die Stimulierbarkeit von LH und FSH nach Injektion von LHRH festgestellt werden. Mit diesen Untersuchungen kann versucht werden, Funktionsstörungen im Bereich der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse aufzudecken.

In der Literatur finden sich Hinweise für einen möglichen Zusammenhang zwischen Störungen in diesem Bereich und sexueller Impotenz. In mehreren Arbeiten werden auch Hormonveränderungen im höheren Lebensalter untersucht, in dem ein zumindest zeitlicher Zusammenhang zwischen der Abnahme sexueller Aktivität und Hormonveränderungen im Bereich der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse bestehen könnte.

1.1.1. Luteinisierungshormon (LH)-, Follikelstimulierendes Hormon (FSH)- und Prolaktin (PRL)-Plasma-Konzentration bei Patienten mit sexueller Impotenz (Literaturbefunde)

A) Prolactin (PRL)

FRIESEN et al. (1973) fanden bei Patienten mit PRL-sezernierendem Tumor eine verminderte Libido und konnten gleich-

zeitig eine verminderte LH-Sekretion feststellen. Die Autoren vermuten, daß PRL eine Hemmfunktion auf die LHRH-Produktion ausübt. THORNER et al. (1974) beobachteten bei 4 Männern mit Prolactinämie neben der Galaktorrhoe eine sexuelle Impotenz; beide Störungen besserten sich nach Gabe der PRL-hemmenden Substanz Bromocriptin. Bei 31 Patienten mit Hypophysentumoren fanden FAGLIA et al. (1977) in 18 Fällen eine sexuelle Impotenz; 11 dieser Patienten zeigten eine erhöhte PRL-Plasma-Konzentration.

Bei gesunden Männern im Alter (70 - 80 Jahre) sahen SCHMID-GOLLWITZER und SAXENA (1974) einen deutlichen Abfall der PRL-Plasma-Konzentration. Dagegen berichteten HAMMOND et al. (1977) über eine im Vergleich zu jüngeren Probanden signifikant ($p<0,05$) erhöhte PRL-Plasma-Konzentration bei 60 - 70 und 70 - 80 Jahre alten Männern.

B) Luteinisierungshormon (LH)

LEGROS et al. (1973b) konnten bei 85 Patienten mit "primärer oder sekundärer psychogener Impotenz" normale LH-Plasma-Konzentrationen messen; es zeigten sich auch keine altersabhängigen Unterschiede der LH-Werte in der Gruppe der 20 - 30-jährigen und der Gruppe der 40 - 60-jährigen Patienten. Bei 19 Diabetikern mit sexueller Impotenz fanden RASTOGI et al. (1974) normale LH-Werte.

In mehreren Arbeiten wurde auch die LH-Plasma-Konzentration gesunder Männer im höheren Lebensalter bestimmt. HAUG et al. (1974) konnten keine Veränderungen der LH-Werte beim Mann mit zunehmendem Alter feststellen. MAZZI et al. (1974) fanden bei gesunden Männern im Alter zwischen 71 und 80 Jahren noch normale LH-Werte; erst bei 81 - 92-jährigen Patienten wurden erhöhte LH-Konzentrationen gemessen. KRÜSKEMPER et al. (1973) beobachteten bei 60 - 90 Jahre alten Männern einen LH-Anstieg mit großem Streubereich. SNYDER et al. (1975) fanden die LH-Werte in einer Gruppe 60 - 79-jähriger Männer gegenüber einer Vergleichsgruppe im Alter von 20 - 39 Jahren signifikant erhöht. Erhöhte LH-Plasma-Konzentrationen bei älteren im Vergleich zu jüngeren Männern konnten auch HASHIMOTO et al. (1973), RUBENS et al. (1974), ISURUGI et al. (1974) und HAMMOND et al. (1977) nachweisen.

C) Follikelstimulierendes Hormon (FSH)

LEGROS et al. (1973b) und RASTOGI et al. (1974) haben bei Patienten mit sexueller Impotenz normale FSH-Plasma-Konzentrationen gemessen.

HAUG et al. (1974) und NIESCHLAG (1973) fanden auch im höheren Lebensalter keine Veränderungen der FSH-Werte. Dagegen stellten HASHIMOTO et al. (1973) bei 50 - 70-jährigen Männern im Vergleich zu einer jüngeren Probandengruppe sig-

nifikant höhere FSH-Werte fest. Erhöhte FSH-Plasma-Konzentrationen bei älteren Männern im Vergleich zu jüngeren zeigten sich auch in den Untersuchungen von ISURUGI et al. (1974), BAKER et al. (1976), RUBENS et al. (1974) und HAMMOND et al. (1977).

Die bisherigen Befunde über die LH- und FSH-Plasma-Konzentration sind noch widersprüchlich. Die Mehrzahl der Untersuchungen ergab jedoch eine Erhöhung der im Plasma gemessenen Werte von LH und besonders von FSH im höheren Lebensalter.

1.1.2. Luteinisierungshormon-Releasing-Hormon (LHRH)-Test bei Patienten mit sexueller Impotenz (Literaturbefunde)

Durch den LHRH-Test kann die Stimulierbarkeit von LH und FSH im Hypophysenvorderlappen (HVL) untersucht werden. Nach Injektion von LHRH kommt es innerhalb von 10 bis 60 Minuten zu einer starken Gonadotropinausschüttung. Ein signifikanter LH-Anstieg kann bereits nach 10 ug LHRH gemessen werden (REBAR et al., 1973). Umstritten ist noch, welche LHRH-Dosis erforderlich ist, um einen signifikanten FSH-Anstieg hervorzurufen (Kap. 1.1.2.B).

A) LH-Anstieg nach Stimulation mit LHRH

LEGROS et al. (1973b) führten bei 11 von 85 Männern mit "primärer oder sekundärer psychogener" Impotenz den LHRH-Test durch und beschrieben, daß der LH-Anstieg nach 25 µg LHRH bei solchen Patienten höher als bei gesunden Versuchspersonen lag, bei denen auch ein erhöhter LH-Basiswert gemessen worden war.

ZARATE et al. (1975) fanden bei Patienten mit hypergonadotropem Hypogonadismus verschiedenster Ätiologie einen normalen LH-Anstieg nach Injektion von 50 µg LHRH.

Bei gesunden Versuchspersonen konnten HASHIMOTO et al. (1973) schon mit 5 µg LHRH einen LH-Anstieg messen, REBAR et al. (1973) fanden nach Injektion von 10 µg LHRH einen signifikanten Anstieg.

Mehrere Autoren berichten über einen verminderten LH-Anstieg nach LHRH-Applikation im höheren Lebensalter:

HASHIMOTO et al. (1973) fanden bei 11 Männern im Alter zwischen 50 und 70 Jahren einen im Vergleich zu jüngeren Versuchspersonen geringeren LH-Anstieg nach Injektion von 100 µg LHRH. Auch SNYDER et al. (1975) und HAUG et al. (1974) konnten eine verminderte LH-Freisetzung bei älteren Männern beobachten.

B) FSH-Anstieg nach Stimulation mit LHRH

Der Anstieg der FSH-Plasma-Konzentration nach LHRH-Injektion scheint dosisabhängig zu sein; die Frage, welche LHRH-Dosis erforderlich ist, um einen signifikanten FSH-Anstieg hervorzurufen, wird von den verschiedenen Autoren unterschiedlich beantwortet: ROBYN et al. (1976) fanden bei 6 Versuchspersonen im Alter zwischen 27 und 35 Jahren einen signifikanten Anstieg nach 25 µg LHRH; WOLLESEN et al. (1976) erreichten bei 16 gesunden Männern (19 - 45 Jahre) bereits mit 20 µg LHRH einen signifikanten FSH-Anstieg. Dagegen konnten FRANCHIMONT et al. (1975) nach Injektion von 25 µg LHRH einen signifikanten FSH-Anstieg nur bei Knaben bis zur Pubertät beobachten; bei 13 von 15 gesunden Männern im Alter zwischen 21 und 34 Jahren erfolgte nach dieser LHRH-Menge kein FSH-Anstieg; die Autoren konnten erst nach 50 µg LHRH bei den Probanden einen signifikanten FSH-Anstieg messen. LEMARCHAND-BERAUD et al. (1974) erreichten weder mit 25 µg noch mit 100 µg LHRH einen signifikanten FSH-Anstieg. REBAR et al. (1973) konnten erst nach 150 µg LHRH einen signifikanten FSH-Anstieg messen.

Bei hypergonadotropem Hypogonadismus fanden ZARATE et al. (1975) einen erhöhten FSH-Anstieg nach 50 µg LHRH.

In einigen Arbeiten wurde auch ein verminderter FSH-Anstieg nach LHRH-Stimulation im Alter gefunden:

So zeigte sich in einer Untersuchung mit 50 gesunden Versuchspersonen bei HAUG et al. (1974) in der Gruppe der über 70 Jahre alten Männer ein verminderter FSH-Anstieg nach Stimulation mit 100 ug LHRH. Bei 11 Männern im Alter zwischen 50 und 70 Jahren konnten HASHIMOTO et al. (1973) einen im Vergleich zu jüngeren Versuchspersonen geringeren FSH-Anstieg nach Injektion von 100 µg LHRH provozieren. Einen ebenfalls verminderten FSH-Anstieg bei älteren im Vergleich zu jüngeren Männern haben SNYDER et al. (1975) in einer Untersuchung mit 42 gesunden Probanden im Alter von 20 - 79 Jahren nach Applikation von 250 µg LHRH beobachtet.

2. FRAGESTELLUNG

In den folgenden klinisch-therapeutischen Untersuchungen wird der Frage nachgegangen, ob LHRH bei Patienten mit sexueller Impotenz eine therapeutische Wirkung hat. Weiterhin soll durch neuroendokrinologische Untersuchungen geprüft werden, ob bei diesen Patienten hypothalamisch-hypophysäre Funktionsstörungen vorliegen. Dazu sollen folgende Fragen geklärt werden:

1. Liegt bei Patienten mit sexueller Impotenz die LH- und FSH-Plasma-Konzentration im Normbereich und gibt es dabei altersabhängige Veränderungen?

2. Besteht bei diesen Patienten eine normale Stimulierbarkeit von LH und FSH im LHRH-Test und sind altersabhängige Unterschiede nachweisbar?

3. Welche Wirkung hat die tägliche Gabe von 1,0 mg LHRH während 4 Wochen auf die LH- und FSH-Plasma-Konzentration und die Stimulierbarkeit von LH und FSH?

4. Besteht ein Zusammenhang zwischen möglicher therapeutischer Wirkung von LHRH und Veränderungen der LH/FSH-Plasma-Konzentration nach dem LHRH-Test?

3. PATIENTEN UND METHODEN

3.1. Patientenauswahl

Für diese Studie wurden 20 ambulante Patienten im Alter von 34 - 63 Jahren ($\bar{x}$ = 48,9), die seit mindestens einem Jahr über sexuelle Impotenz klagten, ausgewählt. Leitsymptom war die verminderte oder aufgehobene Erektionsfähigkeit ungeklärter Genese bei erloschenem, vermindertem oder erhaltenem sexuellem Verlangen. Bei einigen Patienten bestanden auch Ejakulationsstörungen. Vor Beginn der Krankheit hatten alle Patienten eine normale Erektionsfähigkeit. Die Patienten mußten eine ständige, kooperationsbereite Partnerin haben, mit der sie durchschnittlich einmal pro Woche Verkehr / Versuch haben sollten. Es durften keine Psychosen oder Partnerkonflikte bestehen. Klinische, endokrinologische und andrologische Untersuchungen (einschließlich Spermiogramm) zeigten keinen pathologischen Befund.

3.2. Behandlungsablauf

Die Wirkung von LHRH wurde in einer Doppel-Blind-Studie 14 Wochen lang gegen Placebo geprüft.

Alle Patienten erhielten zu Beginn der Untersuchung 2 Wochen lang Placebo-Nasenspray. Anschließend wurde einer Gruppe (10 Patienten) 4 Wochen Placebo-Nasenspray und der anderen Gruppe (10 Patienten) ebenfalls 4 Wochen LHRH-Nasenspray verordnet. Danach bekamen alle

Patienten wiederum für 2 Wochen Placebo-Nasenspray. Die Untersuchung wurde mit einer 6-wöchigen Beobachtungsperiode, in der weiterhin die therapeutische Wirkung dokumentiert wurde, abgeschlossen. Während dieser Zeit erhielten die Patienten keine Medikamente (Abb. 1).

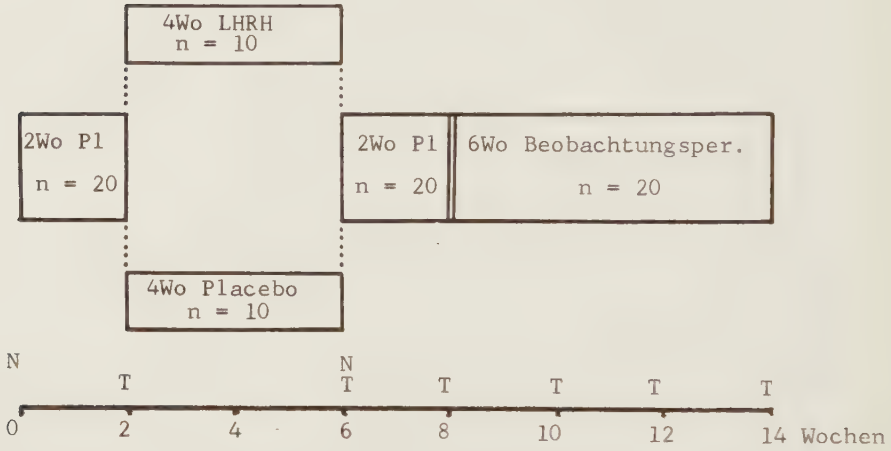

Abb. 1: Behandlungsschema. Erläuterungen siehe Text.
N = neuroendokrinologische Untersuchungen
T = Beurteilung des therapeutischen Erfolges
n = Anzahl der Patienten
Pl= Placebo

3.3. Dosierungsschema

LHRH wurde in einer Dosis von 1,0 mg täglich, verteilt auf 4 Einzeldosen (o,2 - 0,2 - 0,2 - 0,4 mg) als Nasenspray verordnet. Dieser Applikationsform konnte aus praktischen

Erwägungen (ambulante Betreuung der Patienten) der Vorzug gegenüber der parenteralen Verabreichung von LHRH gegeben werden, weil von mehreren Autoren (SOLBACH und WIEGELMANN, 1973; JEPSON et al., 1973; FINK et al., 1974) der Nachweis erbracht worden war, daß LHRH nach intranasaler Applikation gut resorbiert wird.

3.4. Erfassen der therapeutischen Wirkung

Zur Objektivierung eines therapeutischen Erfolges während der pharmakotherapeutischen Studie erhielten die Patienten wöchentlich einen Selbstbeurteilungsfragebogen, auf dem sie 7 Tage lang zu ihrem sexuellen Verhalten Stellung nehmen mußten (Sexualitäts-Verhaltens-Skala "SVS", BENKERT, 1977) und der in Abb. 2 wiedergegeben ist. Die Beurteilung der therapeutischen Wirkung erfolgte außerdem mit einem Arzt-Beurteilungsbogen (Abb. 3), der vom Versuchsleiter in 2-wöchigem Abstand ausgefüllt wurde. Lediglich für den Behandlungszeitraum in der 3. - 6. Woche erfolgte eine Beurteilung der therapeutischen Wirkung für einen 4-Wochen-Abstand. Der Versuchsleiter mußte folgende Frage an die Patienten stellen: "Hatten Sie in der letzten Behandlungsperiode beobachtet, daß Sie im Vergleich zum Behandlungsbeginn einen befriedigeren-den Geschlechtsverkehr durchführen konnten?" Die Ska-lierung des Therapieerfolges erfolgte in 6 Stufen,

Zahl der Beobachtungs/Behandlungswoche: ☐☐ (21 22)

Bitte tragen Sie an jedem Wochentag (1. - 7.) bei den jeweiligen Fragen die zutreffende Zahl in das vorgesehene Kästchen ein. Beantworten Sie die Fragen morgens für den Vortag. Es muß am Ende der Behandlungswoche jedes Kästchen ausgefüllt sein.

Datum des 1. Wochentages: Tag ☐☐ (23) Monat ☐☐ Jahr ☐☐ (28)

			Wochentag ①	②	③	④	⑤	⑥	⑦
1. Gliedsteife beim Geschlechtsverkehr	kein Versuch	9							
	garnicht	0							
	gering	1							
	mäßig	2							
	kräftig	3							
	sehr kräftig	4	☐ (31)	☐	☐	☐	☐	☐	☐ (37)
2. Spontane Gliedsteife (nur nachts/frühmorgens ohne sexuelle Betätigung oder sexuelles Verlangen)	garnicht	0							
	gering	1							
	mäßig	2							
	kräftig	3							
	sehr kräftig	4	☐ (38)	☐	☐	☐	☐	☐	☐ (44)
3. Sexuelles Verlangen	garnicht	0							
	gering	1							
	mäßig	2							
	kräftig	3							
	sehr kräftig	4	☐ (45)	☐	☐	☐	☐	☐	☐ (51)
4. Samenerguß beim Geschlechtsverkehr	kein Versuch	9							
	vorzeitig	1							
	zeitgerecht	2							
	verlängert	3							
	nicht möglich	4	☐ (52)	☐	☐	☐	☐	☐	☐ (58)

Bemerkungen (z. B. Menstruation der Partnerin, Krankheit): _____

Abb. 2: Selbstbeurteilungs-Fragebogen ("Potenzkalender") zur Objektivierung einer therapeutischen Wirkung bei Patienten mit sexueller Impotenz. Auf der ersten Umschlagseite werden Personalien des Patienten, Name des Arztes und Prüf-Nummer angegeben.

Name:_____ Alter:_____ VpNr.:_____ FR/11/75/Be

Datum:_____ Klinik:_____ Untersucher:_____

Woche: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

Es muß vom Untersucher zuerst die betreffende Behandlungsperiode (in Wochen) angekreuzt werden. Danach stellt der Untersucher die untenstehende Frage dem Patienten und kreuzt die betreffende Zahl an.

Hatten Sie in der letzten Behandlungsperiode beobachtet, daß Sie - im Vergleich zum Behandlungsbeginn - einen befriedigenderen Geschlechtsverkehr durchführen konnten.

sehr befriedigend	1
	2
	3
	4
weiterhin unbefriedigend bzw. nicht möglich (keine Besserung)	5
Verschlechterung	6

Bemerkungen: .....

Abb. 3: Fremdbeurteilungs-Fragebogen zur Objektivierung einer therapeutischen Wirkung bei Patienten mit sexueller Impotenz.

wobei die "1" sehr befriedigend und die "6" weiterhin unbefriedigend bedeutete. Ein Mindest-Score von "3" in dem zu beurteilenden Behandlungszeitraum von 2 Wochen wurde als therapeutischer Erfolg gewertet und in den Tabellen mit "+" angegeben. Wenn in der betreffenden Behandlungsperiode keine therapeutische Wirkung eintrat, ist dies in den Tabellen mit "0" gekennzeichnet.

3.5. Hormonbestimmungen

Die Blutabnahmen zur Bestimmung von LH, FSH und PRL sowie der LHRH-Test erfolgten jeweils zwischen 8 und 11 Uhr am nüchternen Patienten. Beim LHRH-Test wurde Blut zur Bestimmung von LH und FSH im Plasma zu den Zeiten -15, 0 und 30 min. abgenommen. Der Wert -15 wurde als zusätzlicher Kontrollwert herangezogen. Nach der Blutabnahme zur Zeit "0" wurden 25 ug LHRH rasch i.v. injiziert.

Die radioimmunologische Bestimmung von LH und FSH erfolgte nach der Methode von KELLER et al. (1975); die PRL-Bestimmung wurde nach der bei BOHNET et al. (1975) beschriebenen Methode durchgeführt.

Der LHRH-Test wurde in beiden Patientengruppen (LHRH und Placebo) vor und nach der 4-wöchigen LHRH- bzw. Placebo-Gabe durchgeführt.

4. ERGEBNISSE

4.1. Therapeutische Wirkung

Die folgenden, in Abb. 4 und Tab. 1 dargestellten Resultate beziehen sich auf die Auswertung des Arztbeurteilungsfragebogens. Sowohl in der Placebo- als auch in der LHRH-Gruppe fiel ein Patient wegen Krankheit des Partners aus, so daß die Angaben von jeweils 9 Patienten bei der statistischen Auswertung verglichen wurden.

Während der anfänglichen Placebo-Periode berichten 3 Patienten der Placebogruppe und kein Patient der LHRH-Gruppe über einen therapeutischen Erfolg. In der folgenden 4-wöchigen Placebo- bzw. LHRH-Periode kommt es bei jeweils 4 Patienten zu einer Besserung. Erst nach Umsetzen auf Placebo steigt die Anzahl der Patienten mit therapeutischer Wirkung auf 6 Patienten in der LHRH-Gruppe, während in der Placebo-Gruppe bei Fortführung der Placebo-Gabe nur noch 2 Patienten einen therapeutischen Erfolg beobachten. In den ersten 2 Wochen der darauffolgenden Beobachtungsperiode erhöht sich die Anzahl der Patienten mit therapeutischer Wirkung in der LHRH-Gruppe auf 7 und in der Placebo-Gruppe auf 3. Nach der 12. Woche sinkt die Zahl in der LHRH-Gruppe auf 6 und in der Placebo-Gruppe auf einen Patienten ab. Nach der 14. Woche verringert sich die Anzahl der Patienten mit Besserung in der LHRH-Gruppe auf 5, in der Placebo-Gruppe bleibt die

Anzahl der Patienten mit therapeutischem Effekt konstant.

Bei der statistischen Auswertung nach dem FISHER-Exact-Test ergibt sich nach der 12. Woche eine signifikant ($p = 0,024$) bessere therapeutische Wirksamkeit in der LHRH-Gruppe im Vergleich zu der Placebo-Gruppe. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich zwischen LHRH- und Placebo-Gruppe während der anderen Behandlungs- bzw. Beobachtungsperioden. In Tab. 1 ist die therapeutische Wirkung von LHRH bzw. Placebo für jeden einzelnen Patienten dargestellt.

Besondere Beachtung verdienen die Patienten Nr. 6 und Nr.16. Beide beobachteten unmittelbar nach Absetzen der Placebo-Medikation am Ende der 8. Woche eine ungewöhnlich verbesserte Erektionsfähigkeit beim Geschlechtsverkehr, die zudem völlig unerwartet eintrat. Patient Nr. 2 berichtete während der abschließenden 2-wöchigen Placebo-Gabe über eine langsam zunehmende Schmerzempfindlichkeit im Hoden und in den Samensträngen;parallel dazu trat eine deutliche Verbesserung der Erektionsfähigkeit beim Geschlechtsverkehr auf. Die therapeutische Wirkung hielt bei den Patienten 2 und 6 genau über die gesamte Beobachtungsperiode (6 Wochen) an; eine Wirkung war danach nicht mehr feststellbar. Bei Patient Nr. 9 hörte die Wirkung nach insgesamt 10 Wochen nach Beendigung der zweiten Placebo-Gabe auf. Bei den Patienten Nr. 12 und 16 hielt die therapeutische Wirkung über 14 Wochen nach Beendigung der

Plac. (2 W.)	Plac. (4 W.)	Plac. (2 W.)	Beobachtungsperiode (2 W)	(2 W)	(2 W)	n (9)	Pat.-Nr.
0	0	0	0	0	0	5	1, 5, 8, 17, 19
0	+	+	+	0	0	1	4
+	+	0	0	0	0	1	7
+	+	0	+	0	0	1	14
+	+	+	+	+	+	1	11

Plac. (2 W)	LHRH (4 W)	Plac. (2 W)	Beobachtungsperiode (2 w)	(2 W)	(2 W)	2 (9)	Pat.-Nr.
0	0	0	0	0	0	1	15
0	0	0	+	+	+	2	6, 16
0	0	+	+	+	+	2	2, 9
0	+	+	+	+	+	1	12
0	+	+	+	+	-	1	3
0	+	+	+	0	0	1	10
0	+	+	0	0	0	1	13

Tab.1: Wirkung von Placebo und LHRH bei 18 Patienten mit sexueller Impotenz (Einzelfallbeschreibung). Die Gesamtversuchsdauer beträgt 14 Wochen (W). Plac. = Placebo; + = therapeutische Wirkung; 0 = keine therapeutische Wirkung in der betreffenden Behandlungs- bzw. Beobachtungsperiode; - = keine Dokumentation der therapeutischen Wirkung.

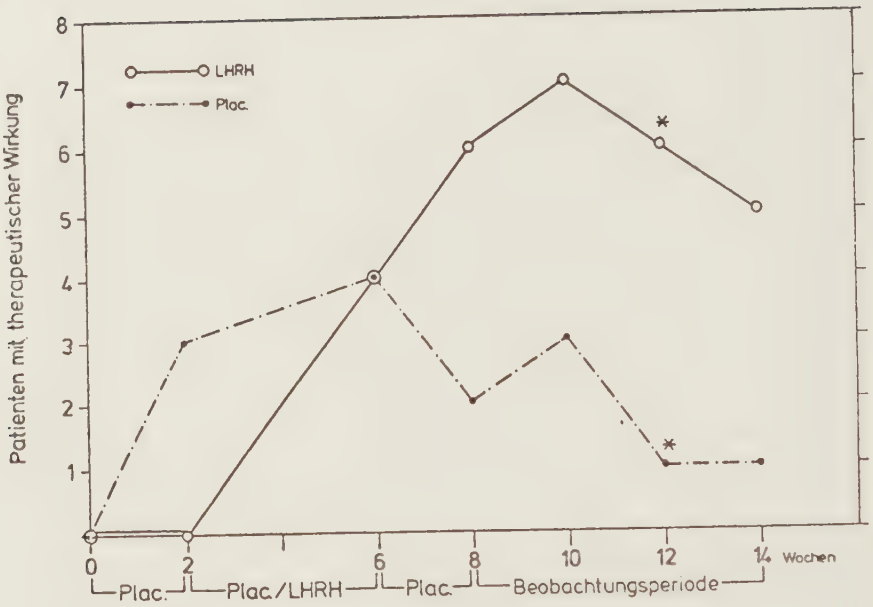

Abb. 4:

Wirkung von Placebo und LHRH bei 18 Patienten mit sexueller Impotenz. Es ist die Anzahl der Patienten mit therapeutischer Wirkung in der LHRH-Gruppe (n = 9) und in der Placebo-Gruppe (n = 9) dargestellt.

* $p = 0{,}024$.

zweiten Placebo-Gabe an. Patient Nr. 3 mußte wegen einer Operation die Beobachtungsperiode nach der 12. Woche abbrechen (bis dahin hatte er eine therapeutische Wirkung beobachtet). Außer den erwähnten Nebenwirkungen bei Patient Nr. 2 traten bei jeweils einem Patienten unter Placebo und LHRH Reizungen der Nasenschleimhaut am Ende der Behandlungsperiode auf.

4.2. Ergebnisse der neuroendokrinologischen Untersuchungen bei Patienten mit sexueller Impotenz

Bei der Auswertung der endokrinologischen Ergebnisse wurden auch die Werte der beiden Patienten berücksichtigt, bei denen auf eine Dokumentation der therapeutischen Wirkung wegen Erkrankung des jeweiligen Partners verzichtet werden mußte. Beide Patienten hatten aber während der gesamten Versuchsdauer 1,0 mg LHRH appliziert.

Bei einem Patienten der Placebo-Gruppe lag die FSH-Plasma-Konzentration mit 911 ng/ml weit über der Norm und deutete auf das Vorliegen eines hypergonadotropen Hypogonadismus hin. Zur Berechnung von LH, FSH sowie beim LHRH-Test wurden die Daten dieses Patienten nicht herangezogen.

Die übrigen 19 Patienten wurden bei den physiologischen Untersuchungen in eine jüngere(34 - 50 Jahre) und eine ältere (51 - 63 Jahre) Altersgruppe aufgeteilt, um einen möglichen Einfluß des Alters auf die LH- und FSH-Plasma-

Konzentration und die Stimulierbarkeit von LH und FSH im LHRH-Test zu erkennen.

4.2.1. LH-, FSH- und PRL-Plasma-Konzentration bei Patienten mit sexueller Impotenz

A) Luteinisierungshormon (LH)

Der Mittelwert der LH-Plasma-Konzentration ("LH-Basiswert") wurde aus den 2 Bestimmungen im Abstand von 15 Minuten errechnet. Er beträgt bei 19 Patienten 35,3 $\pm$ 11,7 ng/ml. Der LH-Basiswert unterscheidet sich nicht signifikant von den Kontrollwerten 28 gesunder Männer (26,4 $\pm$ 10,0 ng/ml). Tabelle 2 zeigt die LH-Werte für jeden Patienten einzeln. In der älteren Patientengruppe ist die LH-Plasma-Konzentration mit 40,5 $\pm$ 14,2 ng/ml im Vergleich zu der jüngeren Patientengruppe mit 30,7 $\pm$ 6,3 zwar höher, der Unterschied ist aber statistisch nicht signifikant (Tab. 5).

B) Follikelstimulierendes Hormon (FSH)

Der Mittelwert der FSH-Plasma-Konzentration bei den 19 Patienten in dieser Untersuchung liegt bei 268,2 $\pm$ 90,5ng/ml. Die Berechnung erfolgte auch hier aus den zwei Bestimmungen im 15-Minuten-Abstand. Tab. 3 zeigt die FSH-Werte für jeden Patienten einzeln. Die FSH-Plasma-Konzentration entspricht dem Mittelwert 16 gesunder Männer (231 $\pm$ 99,3 ng/ml).

Pat.-Nr.	Alter	LH (ng/ml) Basiswert	30 min.	△ 30 min.
20	34	22	60	38
4	35	30	149	119
9	36	33,5	96	62,5
8	42	42,5	104	61,5
17	45	24,5	149	124,5
3	46	34,5	218	183,5
16	46	28,5	65	36,5
10	47	23	73	50
15	49	35	297	262
6	50	33	94	61
1	51	31	101	70
13	51	49	457	408
19	53	30	114	84
7	56	54,5	138	83,5
11	57	40,5	89	48,5
2	58	64	190	126
18	61	33,5	242	208,5
5	62	45	85	40
12	63	17,5	92	74,5

Tab. 2: LHRH-Test bei 19 Patienten mit sexueller Impotenz. Der "Basiswert" setzt sich aus dem Mittelwert von zwei Bestimmungen im Abstand von 15 min. zu den Zeiten -15 und 0 zusammen. Nach der Blutentnahme zur Zeit 0 werden 25 µg LHRH injiziert; der LH-Anstieg wird nach 30 min. gemessen. "△30 min.": Differenz des LH-Anstiegs zwischen "Basiswert" und "30 min.".

Pat.-Nr.	Alter	FSH (ng/ml) Basiswert	30 min.	Δ30 min.
20	34	207	257	50
4	35	173	291	118
9	35	228	326	98
8	42	281,5	312	30,5
17	45	205	298	93
3	46	190,5	245	54,5
16	46	234,5	300	65,5
10	47	187	306	119
15	49	327	414	87
6	50	196	252	56
1	51	291	370	79
13	51	188,5	376	187,5
19	53	260,5	352	91,5
7	56	345,5	482	136,5
11	57	240	291	51
2	58	533,5	630	96,5
18	61	408,5	559	150,5
5	62	317,5	383	65,5
12	63	281,5	366	84,5

Tab. 3: LHRH-Test bei 19 Patienten mit sexueller Impotenz. Der "Basiswert" setzt sich aus dem Mittelwert von zwei Bestimmungen im Abstand von 15 min. zu den Zeiten -15 und 0 zusammen. Nach Der Blutabnahme zur Zeit 0 werden 25 µg LHRH injiziert; der FSH-Anstieg wird nach 30 min. gemessen. "Δ30 min.": Differenz des FSH-Anstieges zwischen "Basiswert" und "30 min.".

Pat.-Nr.	Alter	PRL (U/ml) vor 4-wöchiger LHRH/Placebo-Medikation	PRL (U/ml) nach 4-wöchiger LHRH/Placebo-Medikation
20	34	68	74
4	35	124	92
9	36	132	102
8	42	140	138
17	45	82	88
3	46	134	106
16	46	70	54
10	47	90	106
15	49	78	56
6	50	128	110
1	51	74	150
13	51	54	92
19	53	64	92
7	56	134	146
11	57	66	72
2	58	76	126
18	61	102	108
5	62	146	112
12	63	126	148

Tab. 4: PRL-Plasma-Konzentrationen bei 19 Patienten mit sexueller Impotenz.
Die Bestimmung erfolgte vor und nach 4-wöchiger LHRH- bzw. Placebo-Gabe.

In der älteren Patientengruppe konnte jedoch mit 318,5 ± 102,2 ng/ml ein im Vergleich zur jüngeren Gruppe mit 222,9 ± 47,8 ng/ml statistisch signifikant ($p < 0,05$) höherer FSH-Basiswert gemessen werden (Tab. 6).

C) Prolactin (PRL)

Ebenfalls im Normbereich (< 300 U/ml) liegt die PRL-Plasma-Konzentration der 19 Patienten mit 99,4 ± 31,4 U/ml. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen jüngerer und älterer Patientengruppe ergeben sich nicht (Tab. 4).

4.2.2. LHRH-Test bei Patienten mit sexueller Impotenz

A) LH-Anstieg nach Stimulation mit 25 µg LHRH

Bei den Patienten dieser Studie zeigte sich ein LH-Anstieg mit großer Streubreite (△30 min.: von 36,5 bis 408 ng/ml; Tab. 2). Bei den Patienten 5, 10, 11, 16 und 20 ist nur ein sehr geringer LH-Anstieg zu verzeichnen. (≤ 50 ng/ml) Tab. 5 zeigt die Mittelwerte vor und nach LHRH-Injektion. 30 min. nach i.v. Verabreichung von 25 ug LHRH kommt es zu einem signifikanten ($p < 0,01$) LH-Anstieg von 35,3 ± 11,7 ng/ml auf 148,0 ± 98,6 ng/ml.

In der jüngeren Patientengruppe steigt nach LHRH-Injektion die LH-Plasma-Konzentration von 30,7 ± 6,3 ng/ml auf 130,5 ± 75,9 ng/ml an, der Netto-Anstieg△30 min. beträgt

99,8 ± 73,7 ng/ml. Bei den älteren Patienten kommt es zu einem Anstieg von 40,5 ± 14,2 ng/ml auf 167,5 ± 120,8 ng/ml, die Differenz △30 min. liegt bei 127 ± 116,8 ng/ml.
Bei den älteren Patienten ist zwar der LH-Anstieg und der Netto-Anstieg △30 min. höher als bei den jüngeren Patienten, es ergeben sich aber keine statistisch signifikanten altersabhängigen Unterschiede (Tab. 5).

B) FSH-Anstieg nach Stimulation mit 25 µg LHRH

30 Minuten nach Injektion von 25 µg LHRH kommt es in der jüngeren Patientengruppe zu einem Anstieg der FSH-Plasma-Konzentration von 222,9 ± 47,8 ng/ml auf 300,1 ± 48,4 ng/ml. In der älteren Gruppe zeigt sich ein FSH-Anstieg von 318,5 ± 102,2 ng/ml auf 423,2 ± 110,2 ng/ml. In der Gesamtgruppe nimmt FSH von dem Basiswert 268,2 ± 90,5 ng/ml auf 385,4 ± 102,8 ng/ml zu (Tab. 6).

Die FSH-Anstiege sind sowohl für die beiden Altersgruppen als auch für die Gesamtgruppe signifikant.

Der Vergleich der FSH-Anstiege zwischen jüngerer und älterer Patientengruppe ergibt einen in der Gruppe der älteren Patienten mit 423,2 ± 110,2 ng/ml statistisch signifikant höheren FSH-Anstieg gegenüber der Gruppe der jüngeren Patienten mit 300,1 ± 48,4 ng/ml. Beim Netto-Anstieg △ 30 min. sind zwischen jüngerer und älterer Patienten-

			LH(ng/ml)		
Altersgruppe	$\bar{x} \pm s$	n	Basiswert	30 min.	Δ 30 min.
34 - 50 Jahre	$43,0 \pm 5,9$	10	$30,7 \pm 6,3^{*a}$	$130,5 \pm 75,9^{+a}$	$99,8 \pm 73,7^{**}$
51 - 63 Jahre	$56,9 \pm 4,7$	9	$40,5 \pm 14,2^{*b}$	$167,5 \pm 120,8^{+b}$	$127,0 \pm 116,8^{**}$
34 - 63 Jahre	$49,6 \pm 8,8$	19	$35,3 \pm 11,7^{c}$	$148,0 \pm 98,6^{c}$	$112,7 \pm 94,7$

*, **, +: (n.s.)

a, b, c: $p < 0,01$

Tabelle 5: LH-Mittelwerte im LHRH-Test bei 19 Patienten mit sexueller Impotenz. Der "Basiswert" setzt sich aus dem Mittelwert von 2 Bestimmungen zu den Zeiten -15 min. und 0 min. zusammen. Nach der Blutentnahme zur Zeit 0 werden 25 µg LHRH injiziert; der LH-Anstieg wird nach 30 min. gemessen.
"Δ 30 min.": Differenz des LH-Anstieges zwischen "Basiswert" und "30 min.".

Altersgruppe	$\bar{x} \pm s$	n	FSH (ng/ml) Basiswert	30 min.	△ 30 min.
34 - 50 Jahre	43,0 ± 5,9	10	222,9 ± 47,8^{*a}	300,1 ± 48,4^{**a}	77,1 ± 30,2^{+}
51 - 63 Jahre	56,9 ± 4,6	9	318,5 ±102,2^{*b}	423,2 ±110,2^{**b}	104,7 ± 44,3^{+}
34 - 63 Jahre	49,6 ± 8,8	19	268,2 ± 90,5^{c}	385,4 ±102,8^{c}	90,2 ± 39,1

*, **: $p < 0,05$; +: n.s.

a, b, c: $p < 0,01$

Tabelle 6: FSH-Mittelwerte im LHR-Test bei 19 Patienten mit sexueller Impotenz. Der "Basiswert" setzt sich aus dem Mittelwert von zwei Bestimmungen im Abstand von 15 min. zu den Zeiten -15 und 0 zusammen. Nach der Blutabnahme zur Zeit 0 werden 25 µg LHRH injiziert; der FSH-Anstieg wird nach 30 min. gemessen. "△ 30 min.": Differenz des FSH-Anstieges zwischen "Basiswert" und "30 min.".

gruppe (77,1 ± 30,2 ng/ml bzw. 104,7 ± 44,3 ng/ml) aber keine statistisch signifikanten altersabhängigen Unterschiede zu verzeichnen (Tab. 6).

4.3. Ergebnisse der neuroendokrinologischen Untersuchungen nach 4-wöchiger LHRH- bzw. Placebo-Gabe

Bei den folgenden Untersuchungen wurde die Wirkung einer 4-wöchigen LHRH- bzw. Placebo-Medikation (1,0 mg/die) auf die LH- und FSH-Freisetzung geprüft. Es wurde die Bestimmung der LH- und FSH-Plasma-Konzentration und der LHRH-Test vor und nach LHRH/Placebo-Gabe durchgeführt.

4.3.1. LH- und FSH-Plasma-Konzentration nach 4-wöchiger LHRH- bzw. Placebo-Medikation

A) Luteinisierungshormon (LH)

a) Placebo-Gruppe

Zu einer statistisch signifikanten Veränderung der LH-Basiswerte kommt es auch nach 4 Wochen nicht.

b) LHRH-Gruppe

Auch in dieser Gruppe kommt es als Ergebnis einer 4-wöchigen LHRH-Therapie zu keiner signifikanten Veränderung der LH-Basiswerte.

B) Follikelstimulierendes Hormon (FSH)

a) Placebo-Gruppe

Die FSH-Basiswerte liegen in dieser Gruppe im Normbereich und ändern sich auch bei den Messungen im 4-Wochen-Abstand nicht.

b) LHRH-Gruppe

Auch hier finden sich normale FSH-Basiswerte. Zwar sind sie nach 4 Wochen der LHRH-Applikation niedriger als die Ausgangswerte, jedoch unterscheiden sie sich voneinander nicht signifikant.

4.3.2. LHRH-Test nach 4-wöchiger LHRH- bzw. Placebo-Medikation

Die Ergebnisse des LHRH-Tests vor und nach der 4-wöchigen LHRH- bzw. Placebo-Medikation sind in Abb. 5 und Tab. 7 wiedergegeben.

A) LH-Anstieg nach 25 µg LHRH

a) Placebo-Gruppe

30 Minuten nach LHRH-Applikation findet sich ein normaler LH-Anstieg mit den bekannten Streubreiten. Sta-

tistisch signifikante Veränderungen gegenüber den bei Versuchsbeginn gemessenen Werten ergeben sich nicht.

b) LHRH-Gruppe

Bei dieser Patientengruppe vermindert sich zwar der LH-Anstieg von 164,2 $\pm$ 129,4 ng/ml auf 101,5 $\pm$ 35,6 ng/ml, die Werte liegen aber noch im Streubereich der Normalwerte und unterscheiden sich voneinander nicht signifikant.

B) FSH-Anstieg nach 25 µg LHRH

a) Placebo-Gruppe

In dieser Gruppe kommt es nach Stimulation mit LHRH zu einem gleich hohen FSH-Anstieg vor und nach 4-wöchiger LHRH-Gabe.

b) LHRH-Gruppe

Bei den Patienten dieser Gruppe findet sich nach 4-wöchiger LHRH-Gabe ein statistisch signifikanter ($p < 0,05$) Abfall des FSH-Anstieges von 347,2 $\pm$ 114,3 auf 283,8 $\pm$ 90,7 ng/ml.

P l a c e b o - G r u p p e

	LH ng/ml (n = 9)			FSH ng/ml (n = 9)		
Zeit (min)	-15	0	30	-15	0	30
vor Placebo-Medikation ($\bar{x} \pm s$)	35,3 ± 11,1	38,3 ± 9,9	131,2 ± 48,8	280,2±71,2	280,3±75,0	370,9±93,4
nach Placebo-Medikation ($\bar{x} \pm s$)	39,8 ± 9,9	37,2 ±10,3	132,9 ± 45,9	281,9±79,8	280,2±88,4	371,0±98,6

L H R H - G r u p p e

	LH ng/ml (n = 10)			FSH ng/ml (n=10)		
Zeit (min)	-15	0	30	-15	0	30
vor LHRH-Medikation ($\bar{x} \pm s$)	34,1±13,5	33,9±14,5	164,2±129,4^{+}	258,1±110,6	256,6±105,0	347,2±114,3*
nach LHRH-Medikation ($\bar{x} \pm s$)	40,4±22,4	39,7±24,3	101,5± 35,6^{+}	225,6± 86,7	230,1± 90,9	283,8± 90,7*

TAB. 7: LHRH-Test bei 19 Patienten mit sexueller Impotenz vor und nach 4-wöchiger LHRH-Medikation. Die Ausgangswerte von LH und FSH wurden zweimal bestimmt (-15 und 0 min); nach der Blutabnahme zum Zeitpunkt "0" wurden 25 ug LHRH i.v. injiziert. Der LH- und FSH-Anstieg wurde nach 30 min.gemessen.
* $p < 0,05$
+ n.s.

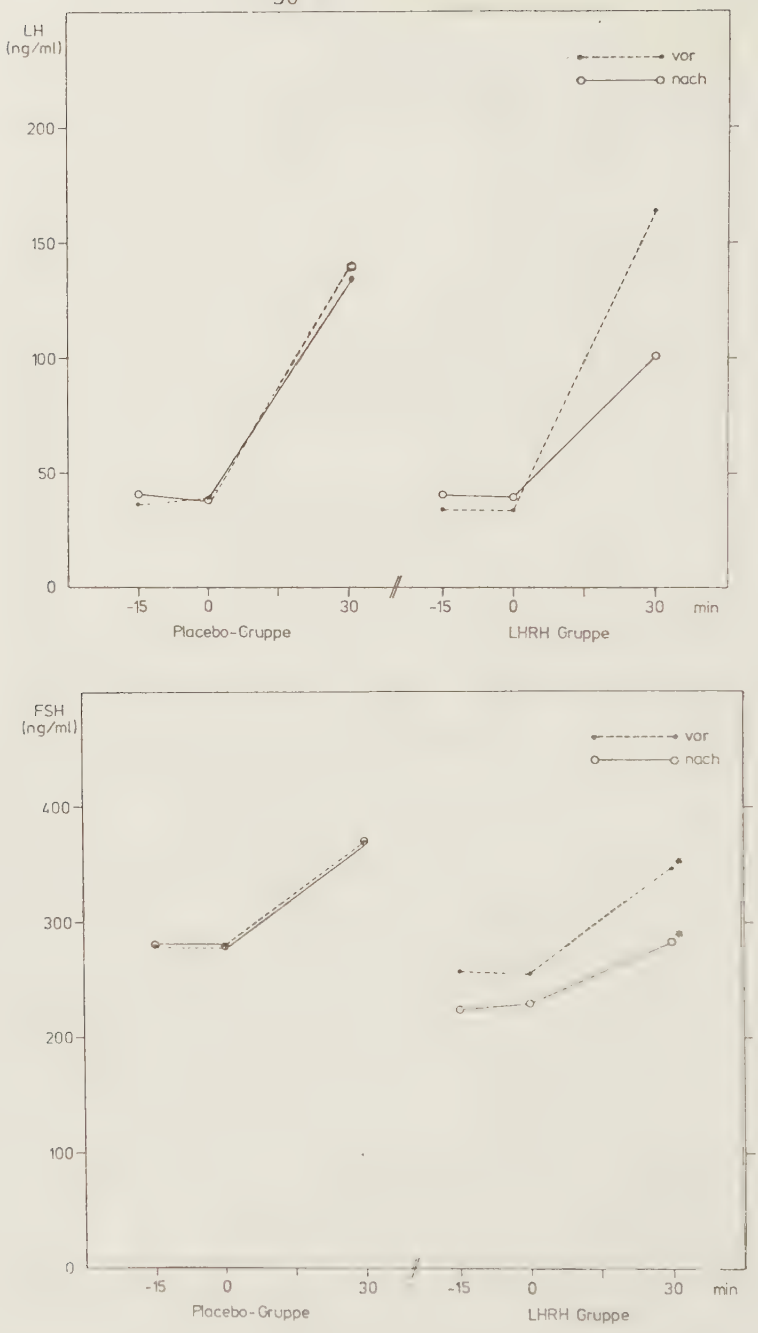

Abb. 5 : LHRH-Test bei 20 (19) Patienten mit sexueller Impotenz. Graphische Darstellung der Tab.7 . * $p < 0,05$. Erläuterungen s. dort.

5. DISKUSSION

Die klinisch-therapeutischen und neuroendokrinologischen Untersuchungen mit LHRH wurden mit der Hypothese durchgeführt, daß LHRH bei Patienten mit sexueller Impotenz eine therapeutische Wirkung hat. Abgeleitet wurde diese Hypothese aus Literaturbefunden:

Im Tierversuch ist nachgewiesen worden, daß LHRH bei der männlichen und weiblichen Ratte sexuelle Verhaltensmuster auslösen kann. Weiterhin konnte gezeigt werden, daß LHRH eine potenzsteigernde Wirkung bei Patienten mit Hypogonadismus hat. In einer Doppelblind-Studie wurde die Wirkung von LHRH gegen Placebo bei 20 Patienten mit sexueller Impotenz geprüft. LHRH wurde als Nasenspray über 4 Wochen mit einer Dosis von 1,0 mg täglich appliziert.

Bei 18 Patienten in dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, daß LHRH zwar während der 4-wöchigen Behandlungsdauer - in der jeweils 9 Patienten LHRH oder Placebo erhielten - keine bessere Wirkung als Placebo hat. Jedoch kam es 6 Wochen nach Absetzen der LHRH-Medikation zu einer statistisch signifikant ($p < 0{,}024$) besseren therapeutischen Wirkung in der LHRH-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Dieser Befund erscheint bedeutsam, weil die Placebo-Rate in dieser Untersuchung hoch lag (4 von 9 Patienten in der 3. bis 6. Woche).

Die neuroendokrinologischen Untersuchungen haben folgende Ergebnisse erbracht:

1.
Die LH-, FSH- und PRL-Plasma-Konzentrationen liegen bei 19 Patienten mit sexueller Impotenz im Normbereich.
Die LH-Basiswerte sind in der Gruppe der 51- bis 63-jährigen Patienten höher als in der Gruppe der 34- bis 50-jährigen, es ergeben sich aber keine statistisch signifikanten altersabhängigen Unterschiede. In der Mehrzahl der bisherigen Literaturarbeiten wird zwar ein Anstieg der LH-Plasma-Konzentration bei älteren im Vergleich zu jüngeren Patienten angegeben, ziemlich übereinstimmend berichten die Autoren aber über einen Anstieg der LH-Werte erst jenseits des 60. Lebensjahres. Auch LEGROS et al. (1974) konnten bei Patienten mit "psychogener Impotenz" normale LH-Werte messen, die Autoren konnten ebenfalls keine altersabhängigen Unterschiede in der Gruppe der 20- bis 39-jährigen und der Gruppe der 40- bis 60-jährigen Patienten beobachten. RASTOGI et al. (1974) fanden bei 19 Patienten mit sexueller Impotenz keine Erhöhung der LH-Plasma-Konzentration.

Bei mehreren Patienten dieser Untersuchung liegen die LH-Basiswerte im oberen Normbereich. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, daß die Blutabnahme gerade während einer - auch unter physiologischen Bedingungen auftretenden - "episodischen" LH- und FSH-Sekretion (NANKIN und TROEN, 1971) durchgeführt wurde. Innerhalb von 4 Stunden können

etwa 1 - 4 "spikes" auftreten und die gemessenen Werte dann erheblich voneinander abweichen. Es ist aber auch denkbar, daß es sich um eine pathophysiologische Veränderung bei unserer Patientengruppe handelt.

Die FSH-Plasma-Konzentration liegt bei den 19 Patienten im Normbereich; sie ist aber in der älteren gegenüber der jüngeren Patientengruppe signifikant höher.

Dieser Befund stimmt mit den Ergebnissen der Mehrzahl der bisherigen Untersuchungen überein, in denen ebenfalls eine Erhöhung der im PLasma gemessenen Werte von FSH im höheren Lebensalter gefunden wurde.

Die Bestimmung der Basiswerte von LH, FSH und PRL gibt aber letztlich keine Hinweise für eine mögliche Störung bei Patienten mit sexueller Impotenz, es finden sich solche Hinweise aber bei der Durchführung des LHRH-Tests.

2.

30 Minuten nach intravenöser Injektion von 25 µg LHRH steigt bei den 19 Patienten der Mittelwert der LH-Plasma-Konzentration im Vergleich zu den Basiswerten statistisch signifikant an und entspricht den Anstiegen bei gesunden Männern. Es ist jedoch auffällig, daß bei 5 Patienten nur ein sehr geringer LH-Anstieg (= 50 ng/ml) gemessen werden kann. Dies sind immerhin 26 % der untersuchten Patienten und

es läßt sich nicht ausschließen, daß dieser Befund für das Vorliegen einer Störung im Bereich der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse sprechen könnte. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß auch BENKERT et al. (1979) bei 20 % der von ihnen untersuchten Patienten mit sexueller Impotenz einen sehr niedrigen LH-Anstieg gemessen haben. Allerdings liegen derzeit noch keine Daten vor, um einen sehr geringen LH-Anstieg im LHRH-Test als sicher pathologisch einzustufen,und es konnte im Rahmen dieser Untersuchung noch nicht geklärt werden, ob es sich bei diesem Befund um eine physiologische Abweichung oder um eine geringere Ansprechbarkeit des Hypophysenvorderlappens auf LHRH handelt.

Nach Stimulation mit 25/ug LHRH kommt es bei den Patienten zu einem signifikanten ($p < 0,01$) Anstieg von FSH. Die Interpretation dieses Befundes ist schwierig, weil dazu in der Literatur widersprüchliche Angaben vorliegen:

So konnten FRANCHIMONT et al. (1975) bei 13 von 15 gesunden Männern nach 25/ug LHRH keinen FSH-Anstieg messen, erst nach Injektion von 50/ug LHRH zeigte sich ein signifikanter FSH-Anstieg; die Autoren haben einen FSH-Anstieg nur bei gesunden Knaben bis zur Pubertät beobachtet. LEMARCHAND-BERAUD et al. (1974) konnten weder mit 25/ug noch mit 100/ug LHRH einen signifikanten FSH-Anstieg provozieren. REBAR et al. (1973) fanden erst nach

Injektion von 150/ug LHRH einen signifikanten FSH-Anstieg. ZARATE et al. (1975) haben einen sicheren FSH-Anstieg nur bei Patienten mit hypergonadotropem Hypogonadismus verschiedenster Ätiologie gefunden.

Dagegen konnten WOLLESEN et al. (1976) mit 20/ug LHRH einen signifikanten FSH-Anstieg bei 16 gesunden Männern im Alter von 19 - 45 Jahren provozieren; ROBYN et al. (1976) fanden ebenfalls einen signifikanten FSH-Anstieg nach 25/ug LHRH.

Aufgrund dieser uneinheitlichen Literaturbefunde ist es also z. Zt. noch völlig offen, welche Bedeutung ein FSH-Anstieg nach 25/ug LHRH hat und ob dieser Anstieg möglicherweise für das Vorliegen einer Störung im Bereich der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse bei Patienten mit sexueller Impotenz spricht.

Ein weiterer Hinweis für eine mögliche Störung in diesem Bereich findet sich beim Vergleich der LH- und FSH-Anstiege nach LHRH zwischen der jüngeren und älteren Patientengruppe:

a) nach Injektion von 25/ug LHRH kommt es sowohl bei den jüngeren (34 bis 50 Jahre) als auch bei den älteren (51 bis 63 Jahre) Patienten zu einem gegenüber den Basiswerten signifikanten ($p < 0,01$) Anstieg der LH-Plasma-Konzentration.

b) Beim Netto-Anstieg △ 30 min. (Differenz des LH-Anstiegs zum Basiswert) zeigt sich jedoch, daß es in der älteren Patientengruppe zu einem, im Vergleich zur jüngeren Patientengruppe,höheren LH-Anstieg gekommen ist.

c) Nach Stimulation mit 25 µg LHRH kann bei den jüngeren und älteren Patienten ein signifikanter ($p < 0,01$) FSH-Anstieg gemessen werden.

d) Die Differenz des FSH-Anstieges zum Basiswert liegt aber für die ältere Gruppe höher als für die jüngere.

Bei den 51- bis 63-jährigen Patienten mit sexueller Impotenz zeigte sich also in dieser Studie eine im Vergleich zu den 34- bis 50-jährigen impotenten Patienten erhöhte LH- und FSH-Ausschüttung nach Stimulation mit LHRH.

Die Unterschiede sind zwar statistisch nicht signifikant, in den bisherigen Untersuchungen wurde aber bei gesunden älteren Männern eine im Vergleich zu gesunden jüngeren Probanden erniedrigte Gonadotropin-Ausschüttung im LHRH-Test beobachtet (HASHIMOTO et al., 1973; HAUG et al., 1974; SNYDER et al., 1975).

3.

Die LH- und FSH-Basiswerte unterscheiden sich vor und nach 4-wöchiger LHRH-Medikation nicht signifikant voneinander. Nach zusätzlicher Stimulation mit 25 µg LHRH (LHRH-Test) kommt es vor und nach 4-wöchiger LHRH-Gabe zu einem gleich hohen LH-Anstieg; der FSH-Anstieg fällt dagegen

unter LHRH-Medikation statistisch signifikant ($p < 0,05$) ab. Dieser verminderte FSH-Anstieg im LHRH-Test nach 4-wöchiger LHRH-Medikation zeigt, daß die chronische LHRH-Gabe eine meßbare Wirkung auf die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse ausübt. MORTIMER et al. (1974) fanden ebenfalls einen geringeren FSH-Anstieg unter LHRH-Medikation. Die Autoren vermuten, daß das erste Anzeichen eines beginnenden LHRH-Effektes an einem verminderten FSH-Anstieg im LHRH-Test erkennbar ist. Die Ursache für diesen verminderten FSH-Anstieg ist noch nicht bekannt.

4.

Es kann z. Zt. noch keine Aussage über den Wirkungsmechanismus von LHRH bei Patienten mit sexueller Impotenz gemacht werden. Besonders schwer zu deuten ist vor allem der Umstand, daß erst nach Absetzen von LHRH eine therapeutische Wirkung beobachtet werden konnte. Aufgrund von Infusionsversuchen mit LHRH über 4 Stunden äußerten BREMNER und PAULSEN (1974) die Vermutung, daß es zwei "pools" - einen für die Freisetzung und einen für die Synthese - von LH geben müsse. Nach längerer LHRH-Applikation könnte also - bei Übertragung dieser Hypothese auf die 4-wöchige LHRH-Medikation bei den Patienten dieser Studie - eine Steigerung sowohl der Freisetzung als auch der Synthese von LH vermutet werden. Durch

diese Synthesesteigerung wäre dann auch die therapeutische Wirkung von LHRH nach Absetzen von LHRH erklärbar. Auf eine weitere Möglichkeit der Synthesesteigerung von LHRH haben BOHNET et al (1976) hingewiesen: Die Autoren vermuten, daß LHRH die eigene Synthese im Hypothalamus steigern könnte ("ultra-short-feedback").

Die Hypothese, daß es unter LHRH-Gabe zu einer Stimulierung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse kommt, kann nicht aufrecht erhalten werden. Die neuroendokrinologischen Untersuchungen geben keinen Hinweis für einen LH- oder FSH-Anstieg nach 4-wöchiger LHRH-Medikation, so daß die therapeutische Wirkung nicht auf eine vermehrte LH- oder FSH-sekretion zurückgeführt werden kann. Zur Abklärung des Wirkungsmechanismus von LHRH sind weitere neuroendokrinologische Untersuchungen mit gleichzeitiger Testosteronbestimmung zum Zeitpunkt der optimalen therapeutischen Wirkung notwendig.

Im Rahmen der neuroendokrinologischen Untersuchungen wurden Veränderungen gefunden, die für das Vorliegen einer Störung im Bereich der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse bei einem Teil der Patienten mit sexueller Impotenz sprechen könnten:

1) Die therapeutische Wirkung nach Absetzen der LHRH-Medikation.

2) Ein sehr niedriger LH-Anstieg im LHRH-Test bei 26 % der untersuchten Patienten.

3) Ein signifikanter FSH-Anstieg nach Stimulation mit 25/ug LHRH ebenfalls im LHRH-Test.

4) Eine Tendenz zur Erhöhung der LH- und FSH-Ausschüttung nach LHRH-Injektion bei der älteren im Vergleich zur jüngeren Patientengruppe.

Die bisherigen physiologischen und therapeutischen Ergebnisse haben gezeigt, daß die Durchführung weiterer klinisch-therapeutischer und neuroendokrinologischer Untersuchungen bei Patienten mit sexueller Impotenz erforderlich ist. Bei diesen neuen Untersuchungen wird es zweckmäßig sein, eine Gruppe gleichaltriger Männer, die keine sexuellen Beschwerden haben, zu einem Vergleich heranzuziehen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Es war Ziel dieser Arbeit, die therapeutische Wirksamkeit von LHRH bei Patienten mit sexueller Impotenz zu prüfen. Ausgangspunkt dafür waren Literaturberichte über eine sexuell aktivierende Wirkung von LHRH im Tierversuch und die Beobachtung, daß bei erwachsenen Patienten mit Hypogonadismus durch LHRH-Gabe eine potenzsteigernde Wirkung erzielt werden kann.

Daneben wurden neuroendokrinologische Untersuchungen mit der Fragestellung durchgeführt, ob bei der für diese Studie ausgewählten Patientengruppe hypothalamisch-hypophysäre Funktionsstörungen vorliegen. Endokrinologische Veränderungen unter der 4-wöchigen LHRH-Therapie sollten mit erfaßt werden.

In einer Doppelblind-Studie wurde bei 20 Patienten mit sexueller Impotenz die Wirkung von LHRH gegen Placebo geprüft. LHRH wurde als Nasenspray 4 Wochen lang in einer Dosis von 1,0 mg täglich verordnet.

A) Ergebnisse der therapeutischen Untersuchungen

Die therapeutischen Untersuchungen führten zu dem Ergebnis, daß es erst 6 Wochen nach Absetzen der LHRH-Medikation bei den Patienten der LHRH-Gruppe zu einer statistisch signifikant besseren therapeutischen Wirkung im Vergleich zu den Patienten der Placebo-Gruppe kommt.

B) Ergebnisse der neuroendokrinologischen Untersuchungen

1. Die LH-, FSH- und PRL-Plasma-Konzentration liegt bei 19 Patienten mit sexueller Impotenz im Normbereich.

2. Im LHRH-Test steigt 30 Minuten nach Stimulation mit 25 µg LHRH der Mittelwert der LH-Plasma-Konzentration signifikant an; bei 5 von 19 Patienten wird jedoch nur ein sehr geringer LH-Anstieg gemessen. Es ist bisher nicht geklärt, ob es sich bei diesem Befund um eine physiologische Abweichung oder um eine geringere Ansprechbarkeit des Hypophysenvorderlappens handelt.

3. 30 Minuten nach Injektion von 25 µg LHRH kann bei den Patienten ein ebenfalls signifikanter FSH-Anstieg gemessen werden. Eine Interpretation dieses Befundes ist schwierig, weil in der Literatur unterschiedliche Angaben vorliegen, welche LHRH-Dosis erforderlich ist, um einen FSH-Anstieg hervorzurufen. So konnten mehrere Autoren mit 25 µg LHRH noch keinen FSH-Anstieg bei gesunden Männern provozieren, in anderen Untersuchungen konnte aber mit dieser Dosis ein signifikanter FSH-Anstieg hervorgerufen werden. Es ist derzeit noch offen, ob ein FSH-Anstieg nach 25 µg LHRH kennzeichnend für das Vorliegen einer Funktionsstörung im Bereich der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse bei Patienten mit sexueller Impotenz ist.

4. Um altersabhängige Veränderungen zu erfassen, wurden die endokrinologischen Daten gesondert für eine Gruppe jüngerer (34 - 50 Jahre) und älterer (51 - 63 Jahre) Patienten berechnet und miteinander verglichen.

   4.1. Die LH- und FSH-Basiswerte sind in der Gruppe der älteren Patienten höher als in der Gruppe der jüngeren.

   4.2. Beim LHRH-Test kommt es bei den älteren im Vergleich zu den jüngeren Patienten zu einer höheren LH- und FSH-Ausschüttung. Dieser Befund steht im Widerspruch zu mehreren Literaturarbeiten, in denen bei gesunden Männern im höheren Lebensalter eine verminderte Gonadotropin-Sekretion nach LHRH beobachtet worden war.

5. Nach 4-wöchiger LHRH-Medikation zeigten sich folgende Ergebnisse:

   5.1. Die LH- und FSH-Plasma-Konzentrationen unterscheiden sich vor und nach LHRH-Medikation nicht signifikant voneinander.

   5.2. Nach zusätzlicher Stimulation mit 25 µg LHRH (LHRH-Test) vor und nach 4-wöchiger LHRH-Applikation ergeben sich keine Veränderungen des LH-Anstieges; dagegen fällt der FSH-Anstieg unter der LHRH-Medikation statistisch signifikant ab. Dieser verminderte FSH-Anstieg im LHRH-Test ist Zeichen einer meßbaren Wirkung der LHRH-Medikation auf die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. BAKER, H.W.C., BURGER, H.G., DE KRETSER, D.M., HUDSON, B., O'CONNOR, S., WANG, C., MIROVICS, A., COURT, J., DUNLOP, M., RENNIE, G.C.: Changes in the pituitary-testicular system with age. Clin.Endocr. 5, 349-372 (1976)

2. BENKERT, O.: Sexuelle Impotenz. Neuroendokrinologische und pharmakotherapeutische Untersuchungen. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1977

3. BENKERT, O., WITT, W., ADAM, W., LEITZ, A.: The effect of testosterone undecanoate in sexual impotent patients and on the hypothalamo-pituitary-gonadal axis. Arch.Sex.Beh. (in press, 1979)

4. BOHNET, H.G., DAHLEN, H.G., WUTTKE, W., SCHNEIDER, H.P.G.: Hyperprolactinemic anovulatory syndrome. J.clin.Endocr.Metab. 40 (1975)

5. BREMNER, W.J., PAULSEN, C.A.: Two pools of luteinizing hormone in the human pituitary: evidence from constant administration of luteinizing hormone-releasing hormone. J.clin.Endocr. 39, 811-815 (1974)

6. COOPER, A.J.: Diagnosis and management of "endocrine impotence". Brit.Med.J. 4, 34-36 (1972)

7. FAGLIA, G., TRAVAGLINI, P., AMBROSI, B., BECK-PECCOZ, P., PARACCHI, A., WEBER, G., BARA, R., ELLI, R., SPADA, A.: Some aspects of prolactin influence on gonadal function in humans. In: Prog.Reprod.Biol., Vol. 2, pp. 256-260. Basel: Karger 1977

8. FINK, G., GENNSER, G., LIEDHOLM, P., THORELL, J., MULDER, J.: Comparison of plasma levels of luteinizing hormone releasing hormone in men after intravenous or intranasal administration. J.Endocr. 63, 351-360 (1974)

9. FRANCHIMONT, P., BECKER, H., VALCKE, J.C., SCELLENS, A.M.C.M., DEMOULIN, A., THYS, A., BOURGUIGNON, J.P., LEGROS, J.J.: Action of luteinizing hormone - releasing hormone (LH-RH) on gonadotropins in normal and pathological conditions. In: Reproductive Endocrinology (VOKAER, R., DE BOCK, eds), pp. 185-202. Oxford: Pergamon Press 1975

10. FRIESEN, H., ROLIS, G., SHIU, R., HWAN, G.P.: Studies on human prolactin: chemistry, radio-receptor assay and clinical significance. In: Human Prolactin (PASTEELS, J.L., ROBYN, C., eds.),pp. 11-23. Amsterdam: Excerpta Medica 1973

11. FÜRBRINGER, P.: Potenz und Potenzstörungen. In: Handwörterbuch der Sexualwissenschaft (MARCUSE, M., Hrsg.) S. 571-583. Bonn: Marcus und Webers 1926

12. HAMMOND, G.L., KONTTURI, M., MÄÄTTÄLÄ, P., PUUKKA, M., VIHKO, R.: Serum FSH, LH and prolactin in normal males and patients with prostatic diseases. J.clin.Endocr. 7, 129-135 (1977)

13. HASHIMOTO, T., MIYAKI, K., IZUMI, K., KUMAHARA, Y.: Gonadotropin response to synthetic LH-RH in normal subjects: correlation between LH and FSH. J.clin.Endocr.Metab. 37, 910-916 (1973)

14. HAUG, E., AAKVAAG, A., SAND, T., TORJESEN, P.A.: The gonadotropin response to synthetic gonadotropin-releasing hormone in males in relation to age, dose, and basal serum levels of testosterone, oestradiol-17ß and gonadotropins. Acta endocr. 77, 625-635 (1974)

15. ISURUGI, K., FUKUTANI, K., TAKAYASU, H., WAKABAYASHI, K., TAMAOKI, B.: Age-related changes in serum luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) levels in normal men. J.clin.Endocr.Metab. 39, 955-957 (1974)

16. JEPSON, S., KULLANDER, S., RANNEVIK, G., THORELL, J.: Intranasal administration of synthetic gonadotropin-releasing hormone. Brit.Med.J. 10, 231 (1973)

17. KELLER, E., DAHLEN, H.G., FRIEDRICH, E., BOHNET, H.G., RICHTER, R., JOEL, E.W., SCHUBRING, G., KLEMT, W., STAEMMLER, H.-J., WYSS, H.I., SCHINDLER, A.E., SCHNEIDER, H.P.G.: Human pituitary gonadotropin index. Standarized LHRH-Test criteria for evaluation of functional amenorrhea. J.clin.Endocr.Metab. 40, 959-969 (1975)

18. KRÜSKEMPER, H.L., HERRMANN, J., KLEY, H.K., NIESCHLAG, E., RUSCH, J., WIEGELMANN, W.: Die hormonelle Situation des alternden Mannes. In: Alter und Hormone (BÖHLAU, V., Hrsg.) S. 93-110. Stuttgart: Schattauer 1973

19. LEGROS, J.J., SERVAIS, J., FRANCHIMONT, P.: Influence of LRH on LH release in patients with psychogenic impotency. Vortrag 4. International Congress of Psycho-Neuro-Endocrinology, Berkley 1973

20. LEMARCHAND-BERAUD, Th., RAPPOPORT, G., MAGRINI, G., BERTHIER, C., REYMOND, M.: Influence of different physiological conditions on the gonadotropins and thyrotropin responses to LHRH and TRH. In: Radioimmunoassay: Methology and Application in Physiology and in Clinical Studies (LUFT, R., YALOW, R.S., eds.) pp. 170-179. Stuttgart: Thieme 1974

21. MATSUO, H., BABA, Y., NAIR, R.M.G., ARIMURA, A., SCHALLY, A.V.: Structure of the porcine LH- and FSH-releasing-hormone. I. The proposed amino acid sequence. Biochem.biophys.Res.Commun. 43, 1334-1339 (1971)

22. MAZZI, C., RIVA, L.P., BERNASCONI, P.: Gonadotropins and plasma testosterone in senescence. In: The endocrine function of the human testis, Vol. II (JAMES, V.H.T., SERIO, M., MARTINI, L., eds.). New York-London: Academic Press Inc. 1974

23. McCANN, S.M., MOSS, R.L.: Putative neurotransmitter involved in discharging gonadotropin-releasing neurohormones and the action of LH-releasing hormone on the CNS. Life Sci. 16, 833-852 (1975)

24. MORTIMER, C.H., McNEILLY, A.S., FISHER, R.A., MURRAY, M.A.F., BESSER, G.M.: Gonadotropin-releasing hormone therapy in hypogonadal males with hypothalamic or pituitary dysfunction. Brit.med.J. 4, 617-621 (1974)

25. MOSS, R.L., McCANN, S.M.: Induction of mating behavior in rats by luteinizing hormone-releasing factor. Science 181, 177-179 (1973)

26. NIESCHLAG, E., KLEY, H.K., WIEGELMANN, W., SOLBACH, H., KRÜSKEMPER, H.L.: Lebensalter und endokrine Funktion der Testes des erwachsenen Mannes. Dtsch.med.Wschr. 98, 1281-1284 (1973)

27. PFAFF, D.W.: Luteinizing hormone-releasing factor potentiates lordosis behavior in hypophysectomized ovariectomized female rats. Science 182, 1148-1149 (1973)

28. RASTOGI, G.K., CHAKRABORTI, J., SINHA, M.K.: Serum gonadotropins (LH and FSH) and their response to synthetic LHRH in diabetic men with and without impotence. Horm.Metab.Res. 6, 335-336 (1974)

29. REBAR, R., YENN, S.S., VANDENBERG, G., NAFTOLIN, F., EHERA, Y., ENGBLOM, S., RYAN, K.J., AMOSS, M., GUILLEMIN, R.: Gonadotropin responses to synthetic LRF. J.clin.Endocr. 36, 10-16 (1973)

30. ROBYN, C., L'HERMITE, M., LECLERCQ, R., COPINSCHI, G.: Effects of testosterone on gonadotropin responses to synthetic LH and FSH releasing hormone (LHR) in normal men. Acta Endocr. 83, 692-699 (1976)

31. RUBENS, R., DHONT, M., VERMEULEN, A.: Further studies on Leydig-cell function in old age. J.Clin.Endocr.37, 40-45 (1974)

32. SCHMID-GOLLWITZER, M., SAXENA, B.B.: A homologous radioimmunoassay of human prolactin.
Acta Endocr. 184, 105 (1974)

33. SNYDER, P.J., REITANO, J.F., UTIGER, R.D.: Serum LH and FSH responses to synthetic gonadotropin releasing hormones in normal men.
J.clin.Endocr. 41, 938-945 (1975)

34. SOLBACH, H.G., WIEGELMANN, W.: Intranasal application of luteinizing-hormone. Lancet, 1259 (1973)

35. THORNER, M.O., McNELLY, A.S., HAGAN, C., BESSER, G.M.: Long-term treatment of galactorrhoea and hypogonadism with bromocriptine.
Brit.med.J. II, 419-422 (1974)

36. WOLLESEN, E., SWERDLOFF, R.S., ODELL, W.D.: LH and FSH responses to luteinizing-releasing hormone in normal, adult human males.
Metabolism, XXV 8, 845-863 (1976)

37. ZARATE, A., SORIA, J., CANALES, E.S.: LH and FSH releasing mechanism in the testicular feminization syndrome.
J.Steroid.Biochem. 6, 1043-1046 (1975)

8. ABKÜRZUNGEN

FSH	-	Follikelstimulierendes Hormon
LH	-	Luteinisierungshormon
LHRH	-	Luteinisierungshormon-Releasing Hormon
PRL	-	Prolactin
HVL	-	Hypophysenvorderlappen
n	-	Anzahl der Versuchspersonen
$\bar{x} \pm s$	-	Mittelwert $\pm$ Standardabweichung

Für die Überlassung des Themas und die intensive Betreuung meiner Arbeit danke ich Herrn Privat-Dozent Dr. med. Otto Benkert recht herzlich.

LEBENSLAUF

Name:	Rainer Maria Ernst JORDAN
Geburtstag:	1.5.1947 in München
Eltern:	Dr. med. vet. Reinhold Jordan, prakt. Tierarzt, gestorben 1974; Hanna Jordan, geb. Weigt Aufgewachsen in Lochham bei München mit zwei jüngeren Geschwistern und vier Halbgeschwistern.
Familienstand:	Verheiratet seit 1975, zwei Kinder.
Ausbildung:	Volksschule Gräfelfing, Realgymnasium Gräfelfing; 1969 Abitur am Nymphenburger Gymnasium in München. Vom Wintersemester 1969/70 bis Sommersemester 1976 Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Im Juni 1976 Staatsexamen ebenda. Vom 1.9.76-31.8.77 Ableistung von Medizinalassistentenzeit an Krankenhäusern in Vilshofen, Gauting, Rotthalmünster und Fürstenfeldbruck. Approbation als Arzt am 13.9.1977.
Wehrdienst:	Vom 1.10.77-31.12.78. Dienstzeit als wehrpflichtiger Stabsarzt an der Fernmeldeschule und Fachschule des Heeres für Elektrotechnik in Feldafing. Seit 1.1.1979 Assistenzarzt an der Chirurgischen Abt. des Krankenhauses Penzberg.